

加味真武汤辨治慢性心力衰竭阳气亏虚证 心肌纤维化的临床观察

王健^{1*}, 李芳², 周晓露¹, 曾庆宁¹

(1. 琼海市人民医院, 海南 琼海 571400; 2. 广东省中医院, 广州 510120)

[摘要] **目的:**探讨加味真武汤辨治慢性心力衰竭(CHF)阳气亏虚证患者疾病进展和血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), 结缔组织生长因子(CTGF), 白细胞介素- 1β (IL- 1β), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法:**采用区组分层随机法, 将120例患者按入组先后顺序分为对照组和观察组各60例。对照组服用贝那普利片, 10 mg/次, 1次/d; 比索洛尔片, 12.5 mg/次, 2次/d; 螺内酯片, 20 mg/次, 1次/d; 地高辛片, 0.125~0.25 mg·d⁻¹。观察组在对照组治疗的基础上给予加味真武汤辨证治疗, 1剂/d。两组疗程均为连续治疗3个月, 并进行3个月的随访。进行治疗前后纽约心脏病协会(NYHA)心功能评估, 6 min步行试验(6 MWT), 记录心室射血分数(LVEF), 每搏输出量(SV), 心输出量(CO)和E/A; 进行治疗前、治疗后和随访期Lee氏心衰评分、中医证候评分; 检测治疗前后N末端B型利钠肽原(NT-proBNP), TGF- β_1 , CTGF, TNF- α 和IL- 1β 水平; 评估治疗后和随访期6个月内NYHA分级加重、心衰加重需要增加剂量或加用新药物、导致住院的情况。**结果:**两组患者经Ridit分析, 观察组心功能改善情况和中医证候疗效均优于对照组($P < 0.05$); 观察组患者LVEF, CO, SV和E/A均高于对照组($P < 0.05$); 治疗后和随访期, 观察组Lee氏心衰评分和阳气亏虚证评分均低于对照组, 6 min步行距离长于对照组($P < 0.01$); 观察组治疗和随访期间(共6个月)疾病进展的累积发生率为19.3%, 少于对照组的42.86%, ($\chi^2 = 7.333, P < 0.01$); 观察组患者血清NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α 和IL- 1β 水平均低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**加味真武汤治疗阳气亏虚型CHF患者, 能改善心功能, 减轻心衰程度, 增加活动能力, 提高了临床疗效; 并能减轻心肌纤维化(MF), 防止和延缓心肌重构, 延缓疾病进展, 稳定病情。

[关键词] 慢性心力衰竭; 真武汤; 心肌纤维化; 转化生长因子- β_1 ; 结缔组织生长因子; 白细胞介素- 1β ; 肿瘤坏死因子- α

[中图分类号] R24; R242; R25; R256; R256.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)11-0173-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181134

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180315.0910.004.html>

[网络出版时间] 2018-03-15 10:35

Clinical Observation of Modified Zhenwutang in Treatment of Chronic Heart Failure Patients with Yang Deficiency Syndrome

WANG Jian^{1*}, LI Fang², ZHOU Xiao-lu¹, ZENG Qing-ning¹

(1. Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, China;

2. Guangdong Traditional Chinese Medical Hospital, Guangzhou 510120, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the efficacy of modified Zhenwutang in treating chronic cardiac failure (CHF) with deficiency of Yang Qi, and its effect on levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), connective tissue growth factor (CTGF), interleukin- 1β (IL- 1β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Method:** One hundred and twenty CHF patients were randomly divided into control group 60 cases and combination group 60 cases by random number table. Patients in control group took enalapril tablets, 10 mg/time, 1 time/day. Metoprolol tablets, 12.5 mg/time, 2 times/days. Spironolactone tablets, 20 mg/time, 1 time/day, and Digoxin

[收稿日期] 20171016(136)

[基金项目] 海南省医药卫生科研项目(1404000320A2004)

[通信作者] *王健, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合心血管疾病的临床工作, E-mail: 3800621@qq.com

tablets, 0.125-0.25 mg/days when necessary. In addition to the therapy of control group, patients in observation group were also given modified Zhenwutang, 1 dose/day. The course of treatment was 3 months. And a three-month follow-up period was set. Before and after treatment, cardiac function based on New York heart disease association (NYHA) and 6-minute walk test were evaluated, and left ventricular ejection fraction (LVEF), stroke volume (SV), cardiac output (CO) and E/A were recorded by echocardiogram. Lee congestive heart failure, traditional Chinese medicine (TCM) symptoms were scored. Levels of NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α and IL-1 β were detected. And addition of dose or new medicine or hospitalization caused by exacerbation of NYHA fractionation and heart failure were evaluated after treatment and during the follow-up period. **Result:** By Ridit, the total effective rates of cardiac function and TCM symptoms in observation group were better than those in control group ($P < 0.05$). And LVEF, CO, SV and E/A were higher than those in control group ($P < 0.05$). After treatment and during the follow-up period, scores of Lee congestive heart failure and symptom of deficiency of Yang Qi were all lower than those in control group ($P < 0.01$). The distance of 6-minute walk was longer than that in control group ($P < 0.01$). And during treatment and follow-up period, the cumulative incidence of disease progress in control group was 42.86%, which was higher than 19.3% in observation group ($\chi^2 = 7.333, P < 0.01$). And levels of NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α and IL-1 β were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Modified Zhenwutang on CHF with deficiency of Yang Qi can relieve symptoms, degree of heart failure and MF, increase the activity ability, and inhibit or delay myocardial remodeling, so as to stabilize the disease.

[**Key words**] chronic cardiac failure; Zhenwutang; myocardia fibrosis; transforming growth factor- β_1 ; connective tissue growth factor; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α

近年来随着研究的不断深入,慢性心力衰竭(chronic congestive heart failure, CHF)治疗策略已发生本质性改变,从“强心、利尿、扩血管”向神经内分泌抑制剂、多种药物联合治疗策略转变;CHF的治疗目的除了改善症状、提高生活质量外,还注重防治和延缓心肌重构,降低病死率,降低再住院率^[1]。心肌纤维化(myocardial fibrosis, MF)是CHF重要病理基础,引起心室重塑的关键原因,是导致CHF的必要条件^[2]。MF是心脏舒张功能障碍、心功能由代偿期向失代偿期转变的关键环节,更是慢性心功能不全难以逆转的主要原因,导致疾病不断进展与恶化^[3]。但MF的机制涉及多个方面,各因素之间存在着错综复杂,现代医学作用的靶点较为单一。而中医药抗心肌纤维化的临床应用及科研方面已取得不少成果,对改善其预后等方面具有明显优势^[2]。

根据CHF不同期可归为“喘证”、“心悸”、“心痹”、“心水”、“水肿”等范畴,本虚标实之证,可用“虚、瘀、水”概括其病机,以气虚为主,兼阳虚、阴虚,标实以血瘀为主,常兼水饮、痰浊,因此治以益气、活血、利水之法^[4]。中医药能调节心肌代谢和重构,具有多环节、多途径、多靶点的作用机制,临床使用可起到稳定病情,改善心功能及提高生存质量

等诸多优势,被广泛地应用于CHF的治疗^[5]。但多数学者的研究仅限于观察中医药CHF的近期疗效,如近期症状的改善和生活质量的提高等,鲜见对病情加重情况、住院率、病死率等疾病进展情况的评价。真武汤源于《金匮要略》,是温阳利水的代表方,正投CHF的病机特点,具有利尿、强心的作用,能保护受损心肌,消除自由基,提高机体应激等^[6],可改善CHF远期预后,在防止病情反复和提高生活质量有一定的优势^[7]。试验研究显示真武汤能通过激活转化生长因子- β_1 /c-Jun氨基酸末端激酶信号,从而抑制MF,改善心室重塑,缓解心肌肥厚,进而抑制心衰的发生、进展^[8]。本研究笔者探讨了加味真武汤治疗对CHF患者疾病进展情况和MF的影响机制,以丰富临床使用的科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经医院伦理审查后,共选择琼海市人民医院和广东省中医院心血管科2015年2月至2017年3月的CHF患者120例。采用区组分层随机法,将患者按入组先后顺序分为对照组和观察组各60例。对照组男33例,女27例,年龄50~74岁,平均(63.15 ± 10.37)岁;病程3~10年,平均(5.65 ± 3.72)年;纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级^[1]为Ⅱ级31例,Ⅲ级29例;原发病有高血压

18 例,冠心病 29 例,其他 13 例。观察组男 30 例,女 30 例,年龄 52 ~ 75 岁,平均(63.58 ± 9.89)岁;病程 2 ~ 10 年,平均(5.47 ± 3.54)年;NYHA 心功能分级为 II 级 34 例,III 级 26 例。原发病有高血压 20 例,冠心病 27 例,其他 13 例。两组患者年龄、性别、原发病、病程、心功能分级及合并用药等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。在研究期间对对照组和观察组分别有 4 例和 3 例患者失去联系而脱落,最终分别完成 56 例和 57 例。试验流程见图 1。

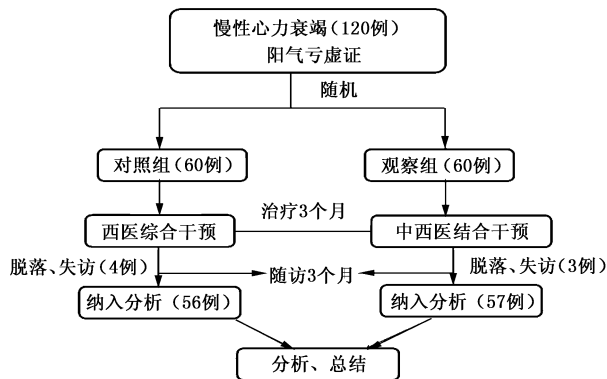


图 1 试验流程

Fig.1 Test flow chart

1.2 诊断标准

1.2.1 CHF 诊断标准 参照中华医学会心血管病分会 2014 年制定的《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》^[1],心功能分级采用 NYHA 心功能分级标准^[1]。

1.2.2 阳气亏虚证辨证标准 参照中华中医药学会心病分会于 2014 年制定的《慢性心力衰竭中医诊疗专家共识》^[5]制定。主证为气短/喘息、乏力、心悸;次证为怕冷和/或喜温;胃脘/腹/腰/肢体冷感;冷汗;面色/口唇紫暗。具备主证 2 项 + 次证 2 项,结合舌脉,可确认诊断。

1.3 纳入标准 ①符合上述阳气亏虚证慢性心力衰竭的中西医诊断标准;② 6 min 步行试验(6 MWT)150 ~ 450 m;③ NYHA 心功能分级为 II 级和 III 级者;④年龄 50 ~ 75 岁,不限男女性别;⑤获得医院伦理委员审批,患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 ① 6 min 步行试验 < 150 m 者;② 合并梗阻型心肌病、心源性休克、完全性房室传导阻滞、心包填塞、肺栓塞、严重室性心律失常等增加死亡危险因素者;③ 血压未良好控制者(收缩压 > 140 mmHg,舒张压 > 90 mmHg,1 mmHg = 0.133 kPa);④ 合并其他系统严重疾病需要紧急治疗者、合并精神病和肿瘤病患者;⑤ 近 4 周内参加其

他临床药物试验者;⑥ 同期采用其他中药治疗,影响疗效判断者。

1.5 治疗方法 对照组参照指南^[1],给予综合治疗,药物治疗采用口服贝那普利片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H20030514),10 mg/次,1 次/d;比索洛尔片(北京四环制药有限公司,国药准字 H20059159),10 mg/次,1 次/d;螺内酯片(江西希尔康泰制药有限公司,国药准字 H36021037),20 mg/次,1 次/d,地高辛片(广州白云山光华制药股份有限公司,国药准字 H44020381,0.25 mg),0.125 ~ 0.25 mg · d⁻¹,必要时服用。观察组西药治疗同对照组,并内服加味真武汤。药物组成有白附片 15 g^(先煎),白术 15 g,生姜 10 g,赤芍 15 g,茯苓 30 g,红参 10 g,黄芪 30 g,银杏叶 20 g,川芎 10 g,甘草 6 g。随证加减,阳虚重者加淫羊藿 15 g,干姜 5 g;阴虚者加天冬、麦冬各 15 g,五味子 5 g;水饮重者加粉防己、葶苈子、猪苓、大腹皮各 10 g;痰浊甚者加白芥子、法半夏各 10 g,化橘红 15 g,瓜蒌 30 g;瘀血重者加丹参 20 g,地龙 15 g,红花 5 g;1 剂/d,药物放入砂锅/瓦罐加洁净水,浸泡 30 min,武火煎沸,改用文火再煎 20 min,复煎,共取药液 300 mL,分早、晚 2 次温服。两组疗程均为连续治疗 3 个月;疗程结束后进行 3 个月的门诊随访。

1.6 观察指标 ①心衰程度评价,采用纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级^[1],N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)和 6 min 步行试验(6 MWT)^[1],治疗前后各评价 1 次。②心衰临床症状评价,采用 Lee 氏心衰评分^[1]和阳气亏虚证评分,治疗前、治疗后和随访期各评价 1 次;阳气亏虚证分级与评分标准参照《中药新药临床研究指导原则》,主证根据无、轻、中、重分别记录 0,2,4,6 分,次证记录 0,1,2,3 分。③超声心动图检查,测量心室射血分数(LVEF),每搏输出量(SV),心输出量(CO)和 E/A,治疗前后各评价 1 次。④疾病进展^[1]评估,治疗期和随访期内共 6 个月进行 NYHA 分级加重、心衰加重需要增加剂量或加用新药物、导致住院等疾病进展情况,计算累计发生率。⑤心肌纤维化标志物检测,血清转化生长因子-β₁(TGF-β₁),结缔组织生长因子(CTGF),白细胞介素-1β(IL-1β),肿瘤坏死因子-α(TNF-α);采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物公司,批号均为 201710014)。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》制定。①心功能疗效评定,采用 NYHA 心功能分级标准进行疗效判定。显效为心力衰竭基本控制

或心功能提高2级;有效为心功能提高1级,但不及2级;无效为心功能提高不足1级;恶化为心功能恶化1级或1级以上。②中医证候疗效评定,显效为中医临床症状基本或完全消失,治疗后证候积分减少 $\geq 70\%$;有效为中医临床症状好转,治疗后证候积分减少 $\geq 30\%$;无效为中医临床症状无明显好转,治疗后证候积分减少不足30%;加重为治疗后证候积分超过治疗前积分。计算公式为尼莫地平法计算。

$$\text{疗效指数} = (\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) / \text{治疗前积分} \times 100\%$$

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 20.0软件进行统计,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料采用Ridit分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者心功能疗效比较 对照组心功能疗效显效、有效、无效和恶化分别为16,29,8,3例患者,观察组分别为29,23,4,1例,两组心功能疗效分布情况经Ridit分析,观察组心功能改善情况优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者心功能疗效比较

Table 1 Comparison of effect of cardiac function in two groups 例

组别	例数	显效	有效	无效	恶化
对照	56	16	29	8	3
观察	57	29	23	4	1

2.2 两组患者中医证候疗效比较 对照组中医证候疗效显效、有效、无效和加重分别为15,24,12,5例患者,观察组分别为30,22,5,0例,两组中医证候疗效分布情况经Ridit分析,观察组中医证候疗效优于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后 Lee 氏心衰评分,6 min 步行距离和阳气亏虚证评分 与治疗前相比较,治疗

表4 两组患者治疗前后超声心动图检测情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of echocardiography in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	LVEF/%	CO/L·min ⁻¹	SV/mL	E/A
对照	治疗前	56	45.15 ± 7.06	3.82 ± 0.54	56.83 ± 7.64	0.61 ± 0.15
	治疗后		48.95 ± 7.77 ¹⁾	4.33 ± 0.62 ¹⁾	62.35 ± 8.79 ¹⁾	0.75 ± 0.19 ¹⁾
观察	治疗前	57	44.83 ± 6.91	3.79 ± 0.52	56.47 ± 7.59	0.60 ± 0.17
	治疗后		53.26 ± 8.13 ^{1,2)}	4.83 ± 0.65 ^{1,2)}	67.83 ± 9.24 ^{1,2)}	0.88 ± 0.18 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表2 两组患者中医证候疗效比较

Table 2 Comparison of effect of traditional Chinese medicine in two groups 例

组别	例数	显效	有效	无效	加重
对照	56	15	24	12	5
观察	57	30	22	5	0

后两组患者 Lee 氏心衰评分和气亏虚证评分均明显下降,6 min 步行距离显著增加,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组 Lee 氏心衰评分和阳气亏虚证评分均低于对照组,6 min 步行距离长于对照组($P < 0.01$);随访结束时,观察组 Lee 氏心衰评分和阳气亏虚证评分仍低于对照组,6 min 步行距离长于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表3 两组患者治疗前后 Lee 氏心衰评分,6 min 步行距离和阳气亏虚证评分($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of scores of Lee congestive heart failure, 6-minute walk test and deficiency of Yang Qi in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Lee 氏心衰 /分	6 min 步行 距离/m	阳气亏虚 证/分
对照	56	治疗前	11.85 ± 2.56	298.15 ± 43.57	27.12 ± 5.15
		治疗后	6.27 ± 1.84 ¹⁾	389.53 ± 62.18 ¹⁾	13.62 ± 4.14 ¹⁾
		随访	7.05 ± 1.90 ¹⁾	355.67 ± 47.82 ¹⁾	16.51 ± 4.54 ¹⁾
观察	57	治疗前	12.06 ± 2.71	287.92 ± 44.05	27.76 ± 5.27
		治疗后	4.85 ± 1.67 ^{1,2)}	456.74 ± 58.92 ^{1,2)}	9.32 ± 2.85 ^{1,2)}
		随访	5.14 ± 1.77 ^{1,2)}	392.33 ± 51.65 ^{1,2)}	11.53 ± 3.05 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表6同)。

2.4 两组患者治疗前后超声心动图检测情况比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者 LVEF,CO,SV 和 E/A 均较治疗前升高,比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者 LVEF,CO,SV 和 E/A 均高于对照组患者,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者 6 个月期间疾病进展情况比较 观察组在治疗期和随访期间(共 6 个月)疾病进展的累积发生率为 19.3%,对照组在治疗期和随访期间,疾病进展的累积发生率为 42.86%,观察组少于对照组,比较差异有统计学意义($\chi^2 = 7.333, P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组患者治疗前后 NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α 和 IL-1 β 水平变化比较 与治疗前相比较,治疗后两组患者血清 NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α 和 IL-1 β 水平均明显下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组血清 NT-proBNP, TGF- β_1 ,

表 5 两组患者 6 个月期间疾病进展情况比较

Table 5 Comparison of disease progress during 6 months in two groups

组别	例数	NYHA 分级恶化 /例(%)	加重需要增加剂量或加用新药物/例(%)	导致住院 /例(%)	累积发生率 /%
对照	56	7(12.5)	11(19.64)	6(10.71)	42.86
观察	57	3(5.26)	5(8.77)	3(5.26)	19.30 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

CTGF, TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。

表 6 两组患者治疗前后 NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α 和 IL-1 β 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of levels of NT-proBNP, TGF- β_1 , CTGF, TNF- α and IL-1 β in two groups before after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	NT-proBNP /ng·L ⁻¹	TGF- β_1 /ng·L ⁻¹	CTGF / μ g·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹
对照	56	治疗前	3.65 \pm 0.53	485.68 \pm 79.84	209.53 \pm 32.41	11.63 \pm 2.81	20.59 \pm 3.78
		治疗后	3.11 \pm 0.43 ¹⁾	305.74 \pm 62.95 ¹⁾	158.69 \pm 21.65 ¹⁾	8.29 \pm 1.65 ¹⁾	15.67 \pm 2.39 ¹⁾
观察	57	治疗前	3.63 \pm 0.49	481.52 \pm 78.46	218.46 \pm 35.64	11.52 \pm 2.64	21.43 \pm 3.81
		治疗后	2.75 \pm 0.40 ^{1,2)}	255.67 \pm 65.51 ^{1,2)}	114.53 \pm 16.75 ^{1,2)}	7.05 \pm 1.38 ^{1,2)}	11.36 \pm 2.27 ^{1,2)}

3 讨论

CHF 心肌病理性重构是病情发生、发展的基础,导致 CHF 病情进展的二个重要过程是心肌死亡和神经内分泌系统过度激活所致的系统反应,临床治疗就是围绕这二个进程展开的,其治疗目的除了改善症状,提高生活质量外,更重要是要防止和延缓心肌重构的发展,延缓或逆转心室重塑,修复衰竭心肌的生物学性质,有效控制疾病的进展,从而降低住院率和病死率^[1,9]。ACEI(ARB), β -受体阻滞剂与醛固酮受体拮抗剂(MRA)的联合应使用是治疗 CHF“金三角”,可以减少心衰住院和死亡风险,但其高病死率和预后差是困扰临床医生与患者的难题^[1,10]。

中医认为心衰发生发展过程中,心气虚则致血行无力,心阳不足则致血脉凝滞,如《医林改错》所言:“元气即虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀。”脉络瘀阻,且营卫交汇障碍,导致津血不能正常互换,过多的津液积聚于络外,因此说血瘀、水饮为必然的病理过程^[11]。《血证论·怔忡》云:“水与血相为倚伏”、“水病而不离血”、“血病而不离乎水”,在治疗强调“治水以治血,治血以治水”。因此,临床确立了益气活血利水的治疗大法,系统评价显示在西医常规治疗的基础加用益气温阳、活血利水法的中药治疗 CHF 是有效的,能提高效率和

LVEF^[12];益气温阳、活血利水方药能抑制 RAAS 激活,能够改善心衰大鼠的心功能,减低心重指数,降低病死率^[13]。

加味真武汤中白附片温肾助阳,以化气行水,并暖脾土,以温运水湿;生姜温阳散寒,与茯苓,白术合用利水渗湿,健脾化湿;赤芍活血通经,散瘀止痛;红参大补元气、益气行血;黄芪补气升阳,行滞通痹;银杏叶活血化痰,通络止痛,化浊降脂;川芎活血行气止痛;甘草益气解毒,调和诸药。全方共奏温阳益气,利水消肿,活血通络之功。方中黄芪其活性成分黄芪甲苷可缓解肌浆网,并影响肌浆网内 Ca-ATP 酶,从而调节钙的转运过程,保护心脏功能;黄芪多糖和皂苷具有清除自由基、降低脂质过氧化物的产生而改善心肌收缩功能,改善心脏血液动力学、抗心肌缺血-再灌注损伤^[14]。附子含多种生物碱,具有强心、抗心律失常、能改善血液循环、增加心脏血流量并能扩张血管作用,抗炎镇痛和心肌保护作用^[15]。人参有明显正性肌力作用,能显著增强心肌收缩力和心室重构,改善心衰病人血流动力学,均有利于心脏功能及结构的改善^[16]。银杏叶提取物可抑制 CTGF, TGF- β 表达,改善 Ang II 引起的心肌成纤维细胞 I 型胶原分泌增加^[17]

本组资料显示治疗后和随访期观察组 Lee 氏心衰评分和气亏虚证评分均低于对照组,6 min 步行

距离长于对照组, LVEF, CO, SV 和 E/A 均高于对照组, 观察组 NT-proBNP 水平低于对照组, 心功能临床疗效和中医证候疗效均优于对照组, 提示了在西医治疗的基础上加味真武汤减轻了 CHF 的临床症状及心衰程度, 改善了心功能, 增加了活动能力, 临床疗效优于单纯的西医治疗。

对 CHF 患者疾病进展的控制是指南所倡导的防治目标, 但现在多数临床试验均忽略了此目的。本研究参照指南对疾病进展进行了评估, 在 6 个月的治疗和随访期间, 观察组 6 个月疾病进展的累积发生率为 19.3%, 对照组累积发生率为 42.86%, 观察组少于对照组, 提示了加味真武汤的使用能稳定 CHF 患者的病情, 对其预后改善作用。但限于本研究是单中心, 观察周期仅仅为 6 个月, 需要多中心、大样本、较长观察周期以进一步的证实。

TGF- β_1 诱导人心脏成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 并刺激胶原蛋白、纤维连接蛋白及蛋白多糖等细胞间质成分的合成, 促进细胞间质的沉积, 是 MF 的重要促成因子^[18]。CTGF 促进细胞有丝分裂、成纤维细胞增生和表型转化、增加细胞外基质沉积、介导细胞迁移黏附、诱导细胞凋亡等方式作为其他始动因子的中间环节在心肌纤维化中发挥作用^[19]。炎症因子在 MF 的发病过程起着重要作用, IL-1 β 能增加纤连蛋白和非纤维状前胶原 IV 的 mRNA 表达, 增加多种基质金属蛋白酶(MMPs), 促进了 MF 的过程^[19]。TNF- α 可使心肌细胞和心肌成纤维细胞生成超氧化物, 超氧化物促使细胞合成以 MMP-9 为主的多种 MMP, 及诱导心肌细胞凋亡和调节细胞外基质的合成等多种途径参与心肌纤维化的发生、发展^[19-20]。本研究显示治疗后观察组 CTGF, TGF- β_1 , TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于对照组, 提示了加味真武汤能降低血清促纤维化生长因子水平, 抑制了心肌纤维化过程, 延缓心肌重构, 从而有利于缓解病情的进展。

[参考文献]

[1] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[2] 于瑞, 王幼平, 崔琳, 等. 心肌纤维化的发病机制及其研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 25(13): 157-160.

[3] 赵晓燕, 苏金林, 温旭凯, 等. 非诺贝特对慢性心力衰竭患者心肌纤维化和心功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(29): 46-50.

[4] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会. 慢性

心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 36(2): 133-142.

[5] 冠心病中医临床研究联盟, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会心病分会等. 慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(14): 1258-1260.

[6] 薛红莉, 赵鹏. 真武汤和逍遥散加减治疗慢性心力衰竭伴发抑郁阳气亏虚兼肝气郁结证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 23(9): 144-148.

[7] 占新辉, 王微, 符思. 真武汤治疗慢性心力衰竭研究概述[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(2): 204-206.

[8] 李林, 刘中勇, 骆始华, 等. 真武汤抗心衰与 TGF- β /JNK 信号通路关系的相关性研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1041-1044.

[9] Kosmas C E, Alkhawam H, El-Hunjul M, et al. Statin-mediated low-density lipoprotein lowering in chronic congestive heart failure[J]. Am J Med Sci, 2014, 347(1): 14-22.

[10] 李欣颖, 张大庆. 慢性心力衰竭的诊疗展望[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(8): 956-962.

[11] 秘红英, 郎艳松, 李晓琳, 等. 慢性心力衰竭病机及治疗研究进展[J]. 中医杂志, 2014, 55(16): 1430-1432.

[12] 耿冲, 安冬青, 谢冲, 等. 益气温阳、活血利水法联合西药与常规西药治疗慢性心力衰竭临床疗效比较的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(2): 180-183, 190.

[13] 林家茂, 李珩, 郭伟星, 等. 益气温阳、活血利水方药治疗慢性心力衰竭大鼠实验效应的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1949-1953.

[14] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.

[15] 孙森凤, 姜雪, 张颖颖. 附子药理作用研究进展[J]. 山东化工, 2017, 46(11): 65-67.

[16] 叶康, 顾嘉霖, 高俊杰, 等. 中药人参治疗慢性心力衰竭的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 559-562.

[17] 朱燕梅, 黄玉珊, 王秋林. 银杏叶制剂在心血管疾病中的应用进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(4): 64-67.

[18] 崔爽, 吴军, 鲁阳侠. 益气化痰汤对慢性心力衰竭心肌纤维化机制的影响研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(18): 2548-2551.

[19] 王禹川, 丁燕生, 刘梅林. 不同因子致心肌纤维化分子学机制[J]. 医学综述, 2012, 18(17): 2736-2740.

[20] 吴志雄, 罗健, 李芳, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌纤维化及 NF- κ B p65 和 TNF- α 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(2): 128-131.

[责任编辑 何希荣]